Noradrenalin im Plasma von Mutter und Kind bei Risikogeburten

Friedrich Kunzl

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547009_0010

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

Noradrenalin im Plasma von Mutter und Kind bei Risikogeburten

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und vorgelegt einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

von
Friedrich Kunzl
Kaufering

München 1979

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Riegel
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Betke
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 11. 1979

UNIV. LEIDEN BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Für die Anleitung zu wissenschaftlichem Arbeiten, für Anregungen und Ratschläge und für tatkräftige Hilfe möchte ich Frau Dr. med. Karin Messow-Zahn herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.a.	Physiologie der Catecholamine	3
	1. Struktur	3
	2. Synthese	3a
	3. Speicherung	4
	4. Freisetzung	4
	5. Inaktivierung	5
	6. Wirkungen	7
II.b.	Catecholamine bei Feten und Neugeborenen	9
	1. Catecholamine während der Schwangerschaft	9
	2. Catecholamine beim Neugeborenen	11
III.	Experimenteller Teil	14
	a. Beschreibung der untersuchten Patienten	14
	b. Methoden der Noradrenalinbestimmung und Kritik der Methoden	16
	-Gewinnung, Verarbeitung und Lagerung der Blutproben	16
	-Bestimmung des Noradrenalin	16
	-kritische Beurteilung der Bestimmungsmethode	17
	-Bestimmung des Hämatokrit	18
	-pH-Bestimmung	18
IV.	Ergebnisse	19
	- Übersicht über die ermittelten NA-Werte	19
	- Vergleich kindlicher und mütterlicher Werte	19
	- Noradrenalinkonzentrationen und "Streß"	21
	- Noradrenalinkonzentrationen und pH-Wert	21
	- Noradrenalinkonzentrationen und Apgarwert	23

Seite

- Noradrenalinkonzentrationen und Geburtsdauer 23
- Noradrenalinkonzentrationen und andere Bezubsgrößen 23
- Frühgeborene 23
- Einfluß der Geburtsart 25
- Einfluß von Gestosen 26
- Einfluß von wehenhemmenden Medikamenten 26

V. Diskussion 27
- Plazentagängigkeit 27
- normale Geburten 28
- akut "gestresste" Neugeborene 28
- chronisch "gestresste" Neugeborene 30
- Frühgeborene 30
- Einfluß der Geburtsarten 31
- Einfluß von verabreichten Medikamenten 31
- Zwillinge 32
- Verlaufskontrolle des NA-Spiegels an einem Einzelfall 32

VI. Anhang (Tabellen) 33

VII. Literaturverzeichnis 42

VIII. Lebenslauf 51

1. Einleitung

Unter Risikogeburten versteht man Entbindungen, die mit einer erhöhten Gefahr für Leben und Gesundheit des Kindes verbunden sind. Es gibt zahlreiche Risiken, wie Traumata, Sauerstoffmangel, Infektionen, und die erkennbaren Folgeerscheinungen sind ziemlich stereotyp, sodaß es zulässig ist, von Streß, Stressoren, Schock etc. zu reden bzw. das Adaptionskonzept von SEYLE (in 41) anzuwenden, d.h. das Reaktionsvermögen der Nebenniere auf Insulte in die Überlegungen einzubeziehen.

"Neugeborene bleiben am Leben, wenn auch eine heftige "Notfallreaktion" ihres Adrenalorgans unterbleibt, ja sie fühlen sich anscheinend ohne den Verschleißeffekt der sonst auf den Plan tretenden Wirkstoffe (gerade deshalb ?) ganz wohl" schrieb ZEISEL in einer Übersicht (41) vor 20 Jahren. Ist, wie lange Zeit angenommen, die Adaptation des Adrenalorgans tatsächlich fürs erste unzureichend ?

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe einer sehr empfindlichen Methode zur Messung des Plasma-Noradrenalin-Gehalts einen Beitrag zu leisten zu dem noch in vielen Punkten ungeklärten Fragenkomplex, welche Rolle Catecholamine, insbesondere Noradrenalin (NA), in der Reaktion von Neugeborenen auf Streßsituationen spielen.

Die wichtigste Fragestellung war, ob der NA-Spiegel im Plasma von "gestressten" Neugeborenen signifikant höher ist als bei Neugeborenen, die nur dem normalen Geburtsstreß ausgesetzt sind.

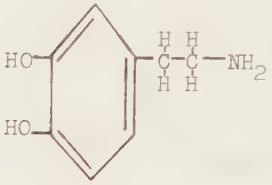
Ferner war von Interesse, von welcher Art (akut, chronisch) Belastungen sind, die zu einem erhöhten NA-Spiegel führen, ob ein Zusammenhang zwischen mütterlichen und kindlichen NA-Spiegeln besteht, und schließlich, ob erhöhte NA-Werte in signifikantem Zusammenhang stehen mit anderen Meßwerten (Wasserstoffionenkonzentration $\sim$ pH, Hämatokrit $\sim$ Hk) oder anderen, klinischen Auffälligkeiten (niedriger Apgarwert, Schwangerschaftsalter, Gewicht und Größe des Kindes, Dauer von Austreibungs- und Eröffnungsperiode, Zeitpunkt

des Blasensprungs, Veränderungen im Kardiotokogramm, Alter der Mutter, Erstgebärende ?, etc.).
Diese Fragen galt es an Hand unserer Meß- und Beobachtungsergebnisse sowie im Vergleich mit vorliegenden Untersuchungen ähnlicher Art bei Verwendung einer gegenüber früheren Methoden empfindlicheren und spezifischeren Bestimmungsmethode für NA zu beleuchten.

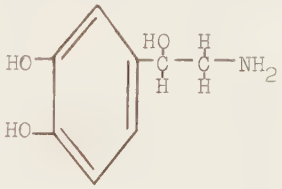
II. Physiologie der Catecholamine

1. Einleitung

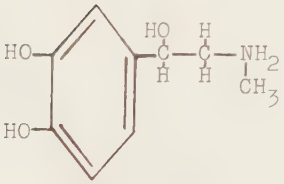
Catecholamine sind Substanzen von niedrigem Molekulargewicht mit einem Catecholkern (Phenolring mit zwei OH-Gruppen) und einer Aminogruppe. Zwei von ihnen, nämlich Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) haben wichtige Funktionen in der neuralen und humoralen Integration, NA vor allem als neurohumoraler Überträger; ein drittes, Dopamin, ist in bestimmten Organen angereichert und hat wahrscheinlich noch andere Funktionen außer als Vorstufe des NA. (70)



Dopamin



Noradrenalin



Adrenalin

Abbildung 1: chemische Struktur der Catecholamine

2. Synthese

Catecholamine werden synthetisiert

- im Gehirn (die hier entstehenden Mengen beeinflussen den peripheren NA-Spiegel nicht)(66)
- in den sympathischen Nervenendigungen
- in chromaffinen Zellen peripherer Gewebe (besonders des Nebennierenmarks).

Die Synthese erfolgt in drei bzw. vier aufeinanderfolgenden enzymatischen Schritten.

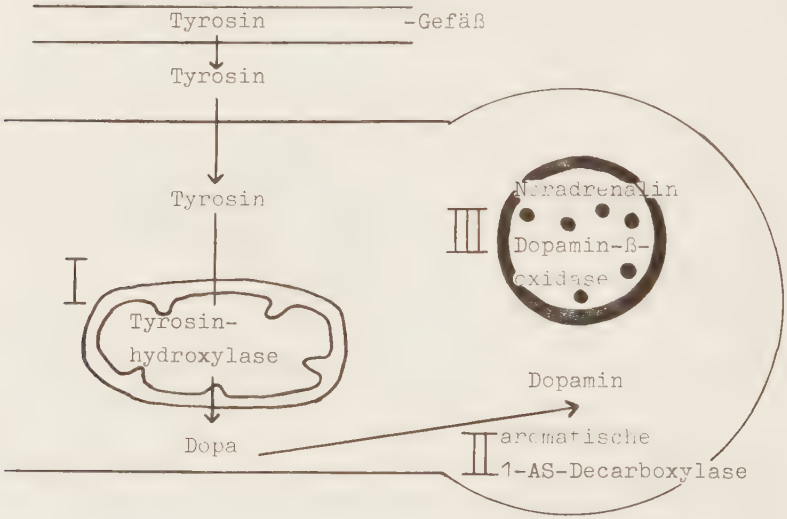


Abbildung 2: Umwandlung von Tyrosin zu Noradrenalin im sympathischen Nervenende;
I.in den Mitochondrien
II.im Zytoplasma
III.in den granulierten Vesikeln

Abb. 2 zeigt ein Schema der Synthese in der sympathischen Nervenendigung, wo die aus der Blutzirkulation aufgenommene Aminosäure Tyrosin durch drei enzymatische Schritte,

welche in den Mitochondrien (I), dem Zytoplasma (II) bzw. den granulierten Vesikeln (III) stattfinden, schließlich zu NA umgewandelt wird.
In den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks kommt ein weiterer Schritt, die N-Methylierung des NA zu A durch das Enzym Phenyläthanolamin-N-Methyl-Transferase (PNMT), hinzu.
Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Umwandlung von Tyrosin zu DOPA durch das Enzym Tyrosinhydroxylase.(4o) Ob dieses Enzym für diese Reaktion spezifisch ist, wie WURTMAN (70) meint, oder nicht, wie GOODMAN und GILMAN meinen (24), ist unklar.

3. Speicherung

Für das gespeicherte NA im sympatischen Nervenende existieren zwei Quellen:

a) de novo-Synthese (wie unter 2. geschildert)
b) Wiederaufnahme des sezernierten NA in die Zelle durch aktiven Transport (nicht allerdings aus dem Blutgefäßsystem, wo ein rascher Zerfall des sezernierten NA stattfindet). (62)

Die Speicherung erfolgt sowohl in den sympathischen Nervenendigungen als auch in den chromaffinen Zellen in subzellulären Granula, was von BLASCHKO (8) bzw. EULER (16) entdeckt wurde.In diesen Granula liegt NA chemisch unverändert, jedoch physiologisch inert vor.
Die Granula stellen gewissermaßen einen Gewebspuffer dar, der Synthese, Speicherung, Freisetzung, Inaktivierung von NA beeinflußt.Dadurch ist die Konzentration in der Blutbahn sehr gering und deshalb auch schwer bestimmbar:
- NA im Plasma: 0,1 - 0,6 ng/ml
- A im Plasma: unter 0,1 ng/ml
(nach SIEGENTHALER (60), bestimmt mit fluorimetrischen Methoden)

4. Freisetzung

Während einerseits eine nur geringe Basissekretion besteht,

lassen andererseits bestimmte physiologische Stimuli, wie z.B. "Streß" und körperliche Anstrengung, Hypoglykämie bzw. Insulinapplikation die Blutspiegel von A und NA stark ansteigen.Der Eintritt in die Zirkulation erfolgt hauptsächlich in kleinen, schubweisen Ausschüttungen vor allem aus dem Nebennierenmark (A-Hauptquelle beim Erwachsenen) und aus den sympathischen Nervenenden (NA-Hauptquelle beim Erwachsenen).Die Verweildauer der Catecholamine im Plasma ist nur kurz.Die Halbwertszeit ist mit 1,5 - 2 Minuten angegeben.(39)Die neuroendokrine Kontrolle der Catecholamine liegt im Hypothalamus, dessen Aktivität wiederum von Sinnesorganen sowie Neocortex via Limbisches System gesteuert wird.GANONG (22) fordert für NA und A zwei getrennte hypothalamische Kontrollzentren, da man in verschiedenen physiologischen Situationen unterschiedliche Proportionen von NA und A im Plasma festgestellt hat.Unter Ruhebedingungen ist die Catecholaminsekretion niedrig.Bei Hypoxie steigt der NA-Spiegel, bei Blutverlust der A-Spiegel. Im Schlaf wird die Sekretion besonders des A gesenkt.Laut HIPPIUS (31) soll die Catecholaminsekretion auch einem circadianen Rhythmus unterliegen, mit einem Maximum am Nachmittag, einem Minimum bei Nacht.

5. Inaktivierung

Hierbei gilt es zu unterscheiden zwischen

a) sog. "freiem" NA und

b) gespeichertem NA,

welche verschiedenen Abbauwegen unterliegen.

Zu a)

"Freies" NA, also solches, welches von sympathischen Nervenenden freigesetzt wurde oder aus der Zirkulation stammt, wird nur zu einem sehr kleinen.Teil wirksam; der Großteil wird sehr schnell entweder durch das präsynaptische Nervenende wieder gebunden, durch das Enzym Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) abgebaut (6,7), durch einen "wash-away"-Effekt vom Blut weggespült oder durch das Enzym Monaminooxydase (MAO) abgebaut, wobei der Wiederbindungs-

mechanismus an die Nervenzelle die wichtigste Rolle spielt.
Z[illegible]
Die in den Granula gespeicherten Catecholamine dagegen wer-
[illegible]s Enzym MAO abgebaut.

sympathische Nervenendigung:

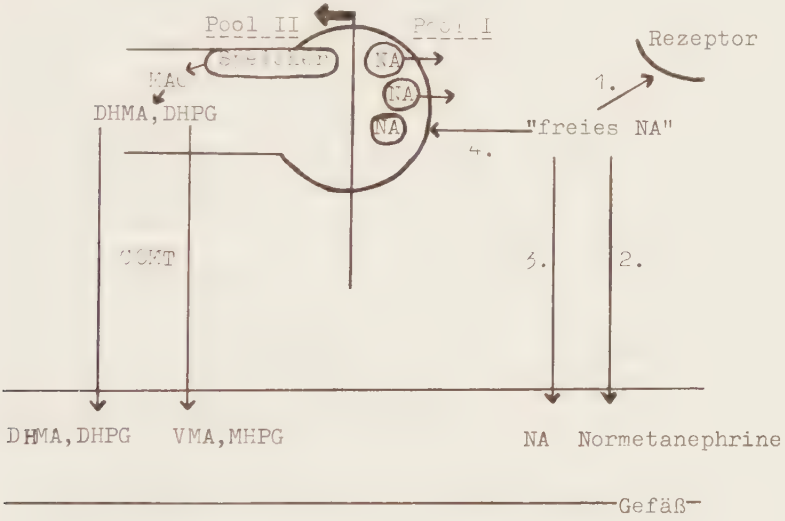


Abbildung 3: Schicksal von NA in der sympathischen Nervenendigung:
- "Freies"NA reagiert mit dem Rezeptor (1), wird durch COMT O-methyliert (2), wird durch "wash away"-Effekt an die Zirkulation abgegeben (3) oder wird durch die sympathische Nervenendigung wieder gebunden (4).
- Speicher-NA wird durch MAO desaminiert und als DHMA (Dihydroxymandelsäure) oder DHPG (Dihydroxyphenylglycol) freigesetzt. Dieses wird wahrscheinlich zu VMA (Vanillinmandelsäure) oder MHPG (Methoxyhydroxyphenylglycol) O-methyliert.

6. Wirkungen

Jener genannte kleinere Teil der Catecholamine, der nicht sofort inaktiviert wird, hat Wirkungen pharmadynamischer und metabolischer Art. Um diese erklären zu können, wurde von AHLQUIST 1948 die Existenz von Rezeptoren gefordert, welche den Ort der Reaktion der Catecholamine darstellen. (4) Die unterschiedlichen Wirkungen verschiedener Catecholamine an verschiedenen Organen machte eine weitere Einteilung in α- und β-Rezeptoren notwendig.

Über α-Rezeptoren werden, vor allem durch NA (weniger durch A), glatte Muskelzellen erregt. Daraus resultiert im peripheren Kreislauf eine allgemeine Vasokonstriktion mit Widerstandserhöhung. Herzfrequenz und Herzminutenvolumen sinken reflektorisch (Barorezeptorenreflex).

Die β-Rezeptoren werden nach LANDS (38) in β_1- und β_2-Rezeptoren eingeteilt.

Für NA und A ergeben sich nach GOODMAN/GILMAN (24) die in Tabelle 1 wiedergegebenen, unterschiedlichen pharmakodynamischen Wirkungen an verschiedenen Organsystemen.

Die Existenz der angenommenen Rezeptoren, die bis heute nicht bewiesen ist, wurde erhärtet durch die Entdeckung von Substanzen, die β-Wirkungen spezifisch blockieren können (β-Blocker).

Metabolische Wirkungen haben Catecholamine nur in hohen Dosen. Die Rezeptoren, die für diese metabolischen Wirkungen verantwortlich sind, passen nicht ganz in dieses Rezeptorenschema. (19)

Diese metabolischen Effekte, die nach RALL (50) cyclo-AMP-vermittelt sind, sind ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Vergleich der Effekte von Adrenalin- und Noradrenalin-Infusionen (0,1 - 0,4 µg/kg Körpergewicht pro Minute intravenös) beim Menschen*

	Adrenalin	Noradrenalin
Herz		
Frequenz	+	-+ (nach Atropin)
Schlagvolumen	++	++
kardialer Auswurf	+++	0,-
Arrhythmien	++++	++++
koronarer Blutfluß	++	++
Blutdruck		
systolisch, arteriell	+++	+++
mittlerer, arteriell	+	++
diastolisch, arteriell	+,0,-	++
mittlerer, pulmonal	++	++
periphere Zirkulation		
per. Gesamtwiderstand	-	++
cerebraler Blutfluß	+	0,-
Muskelblutfluß	+++	0,-
Hautdurchblutung	--	--
renaler Blutfluß	-	-
Splanchnikusgebiet	+++	0,+
metabolische Effekte		
O_2-Verbrauch	++	0,+
Blutzucker	+++	0,+
Laktat im Blut	+++	0,+
Eosinopenie	+	0
ZNS		
Respiration	+	+
subjektive Empfindungen	+	+

* aus GOODMAN/GILMAN (24)

III.) Catecholamine bei Feten und Neugeborenen

Beim Feten scheint das Wachstum mehr durch erblich-genetische und Gewebsfaktoren denn durch Hormone kontrolliert zu werden, denn die hypothalamo-pituitäre Achse scheint noch nicht zu funktionieren.(55) Dies ändert sich abrupt mit der Geburt.Um den neu auf ihn zukommenden Anforderungen (Respiration, Alimentation, exkretorische Aktivitäten, potentielle metabolische Streßfaktoren wie Hypoglykämie, Hypocalcämie, Azidose, Hypothermie) entsprechen bzw. widerstehen zu können, ist ein Funktionieren der endokrin-motorischen Stoffwechselwege (limbisches System), denen auch die Catecholaminsekretion unterworfen ist, notwendig.Speziell für die NA-Sekretion scheinen diese Mechanismen auch schon beim Feten zu existieren; (18) Fetus und Neugeborenes sind also, nach FISHER (18, in SMITH = 61) durch das Nebennierenmark und die relativ vielen extramedullären chromaffinen Gewebe (s.u.), welche NA produzieren können, zu gesteigerter Catecholaminsynthese befähigt, was einen wichtigen Überlebensfaktor darstellt.

1. Catecholamine während der Schwangerschaft

a) mütterliche Aspekte

Der mütterliche Catecholaminstoffwechsel scheint durch die Schwangerschaft nicht wesentlich verändert, wie ZUSPAN (71) aus der Messung von A und NA im Urin von Schwangeren gefolgert hat.Allerdings konnte GOODALL 1971 (23) bei Wehenbeginn eine erhöhte A- und besonders NA-Ausscheidung im Urin mit einem Maximum 6 - 18 Stunden post partum nachweisen.

Die Catecholamine scheinen in einem bestimmten Umfang plazentagängig zu sein.(43,56) Ob die übertretenden Mengen allerdings in der Lage sind, beim Feten signifikante Veränderungen hervorzurufen, ist unsicher.(1) Versuche am Rhesusaffen ergaben (2), daß bei NA-Gabe direkt an den

Feten zwar dessen Blutdruck anstieg, sein arterieller pH, der Sauerstoffpartialdruck und der freie Säure-Basen-Haushalt aber unbeeinflußt blieben. Verabreichte man jedoch die Catecholamine dem schwangeren Tier, so traten kritische Veränderungen der fetalen Oxygenation und des Säure-Basen-Haushalts ein.(44) Die dabei auftretende Asphyxie bewirkte einen Blutdruckabfall und/oder eine Frequenzverminderung, je nach Ausgangslage des Feten. Die Verschlechterung der fetalen Oxygenation ist also sowohl Folge der uterinen Vasokonstriktion als auch der gesteigerten Uteruskontraktion, da der Uterus bei Wehenbeginn auf α-Rezeptorendominanz überzuwechseln scheint, was eine Aktivitätssteigerung bedeutet.

Am schwangeren Schaf konnte bereits nachgewiesen werden, daß der uterine Blutfluß durch gesteigerte Catecholaminsekretion in Angstzuständen reduziert ist.(1) Dafür spricht auch die Erfahrung, daß bei einer Geburt unter Allgemeinanästhesie ein besserer fetaler pH und ein besserer Sauerstoffpartialdruck gefunden wurden als unter Lokalanästhesie.(44) Fest steht, daß der Fetus mit den Abbauenzymen der Catecholamine ausgestattet ist und daß auch die Plazenta diese besitzt.(3) Auch scheint die Plazenta selbst keine Catecholamine zu synthetisieren oder zu speichern.(25)

b) fetale Aspekte

Während des ersten Schwangerschaftstrimenons erfolgt eine Differenzierung der sympathischen Stammganglien in Nebennierenmark (paarig) und viele extramedulläre Paraganglien, von denen das größte das Zuckerkandl'sche Organ ist. Am Ende des zweiten Trimenons (23. Woche) gehen die Paraganglien allmählich zurück, nur die Zuckerkandl'schen Organe entwickeln sich weiter und erreichen ihre maximale Ausbildung in der Neonatalperiode. Bis zum 2. - 3. Lebensjahr sind auch sie verschwunden. Das Nebennierenmark ist beim Feten unreif, die Entwicklung geht aber beim Neugeborenen schnell voran. Bereits nach einem Jahr ist das Nebennierenmark vollkommen ausgereift.

Die erste chromaffine Reaktion kann bereits im zweiten

Schwangerschaftsmonat festgestellt werden;(14) Catecholamine können beim 40 - 50 mm großen Embryo identifiziert werden.(27) Ihre Mengen steigen sowohl medullär als auch extramedullär bis zur Geburt stark an.(18)
Während im Nebennierenmark sowohl A als auch NA gebildet werden (13), wird in den Zuckerkandl'schen Organen und den anderen extramedullären chromaffinen Geweben überwiegend NA gebildet (48),sodaß in der Bilanz beim Feten bei weitem die NA-Sekretion überwiegt.

2. Catecholamine beim Neugeborenen

Beim Neugeborenen, das sich schlagartig mit einer Reihe von "Streßfaktoren" wie Hypoglykämie, Hypocalcämie, Azidose und Hypothermie konfrontiert sieht, von denen die meisten zumindest beim Erwachsenen starke Catecholaminstimulation hervorrufen, scheint die Möglichkeit einer gesteigerten Catecholaminsekretion ein wichtiger Überlebensfaktor zu sein (46), denn während der Neonatalperiode werden aus dem Nebennierenmark und vor allem aus dem extramedullären chromaffinen Gewebe NA und auch A sezerniert.
Nach CHEEK (11) und anderen Autoren (21,45, 51, 67) ist besonders Asphyxie ein eindrucksvoller Stimulus für das Nebennierenmark des Neugeborenen.Bei Neugeborenen mit respiratorischem Atemnotsyndrom oder Plazentainsuffizienz fand CHEEK 1963 (11) einen signifikanten Anstieg des Plasma-A. Den höchsten Spiegel hatte ein Neugeborenes mit beidem. Deshalb meinen einge Autoren (21,45,67),daß eine gesteigerte A-Produktion in der Neonatalperiode nur unter pathologischen Umständen zu erwarten ist.REYNOLDS (52) sagt sogar, das sympatho-adrenerge System greife erst bei Asphyxie ein. Da CHEEK's Neugeborene mit plazentarer Insuffizienz noch Stunden post partum hohe A-Spiegel aufwiesen, meint er, daß diese A-Überproduktion Folge einer langen und leichten Hypoxie in utero, eines "chronischen Stresses" sozusagen, sei, dem sich die Frucht angepaßt hat.Kommt als akuter Streß noch ein Atemnotsyndrom hinzu, pfropft sich ein weiterer A-Anstieg auf.

Auch HOLDEN (33) fand 1972 einen signifikanten Anstieg der Catecholamine bei Neugeborenen mit niedrigem Apgarwert, Hyperkapnie und Azidose, ebenso bei Kindern von Müttern mit Präeklampsie und beim Zweitgeborenen eines Zwillingspaares. Er bestimmte mit einem in vitro bioessay die Plasmapressoraktivität (PPA), die hauptsächlich A und NA wiedergibt. Zwischen mütterlicher und kindlicher PPA fand er keine Korrelation. Die mütterlichen PPA-Werte waren bei ihm stets niedriger als die kindlichen, und er fand auch keine signifikanten Unterschiede der PPA-Werte bei Müttern von normalen und asphyktischen Kindern sowie bei Müttern, die eine Präeklampsie durchgemacht hatten.
Daraus schließt HOLDEN, daß der Plasma-pH der dominierende Stimulus für die PPA sei, nicht die fetale Hypoxie.
Einen Hinweis darauf, daß es sich bei der Steigerung der kindlichen PPA um eine Eigenreaktion des Feten auf "Streß" und nicht bloß um einen diaplazentaren Übertritt mütterlicher Hormone handelt, sieht HOLDEN auch in der Tatsache, daß der Zwilling mit niedrigerem pH höhere Spiegel aufwies als der andere.
Nach diesen Ergebnissen von CHEEK und HOLDEN, die beide einen Anstieg der Catecholamine bei "gestressten" Neugeborenen fanden, schien SCHÖBER (59) 1975 eine Überprüfung der Empfehlung BROWN's (9) und IVANHOE's (34), den Hypertonus Frühgeborener mit NA zu behandeln, angebracht.
Er unterteilte Risikoneugeborene nach einem Bewertungsschema in gut und schlecht adaptierte und untersuchte bei ihnen u.a. die Wirkung von NA-Infusionen. Er fand hinsichtlich der Abklingzeit der Wirkung keinen Unterschied zum Verhalten der Catecholamine bei Erwachsenen. Bei kardiorespiratorisch Gestörten beeinflußte NA die Atemparameter im Sinne einer Belüftungssteigerung, um, wie SCHÖBER meint, dem gesteigerten Stoffwechsel, der Erhöhung der Körpertemperatur und des Sauerstoffverbrauchs gerecht zu werden. Bei stärker gestörten Neugeborenen erhöhte NA den Rechts-Links-Shunt, sodaß der arterielle Sauerstoffpartialdruck abnahm.
Nach SCHÖBER ist der Grund dafür eine Widerstandserhöhung im

pulmonalen Kreislauf; das Ausmaß dieses Shunts ist maßgebend für die Schwere der kardiorespiratorischen Störung. Durch das Fehlen des Chemorezeptorenreflexes beim Neugeborenen ergibt sich durch die Hypoxämie ein circulus vitiosus. Deshalb sind, nach SCHÖBER, adaptationsgestörte Neugeborene meist nicht mit NA zu behandeln, weil gerade bei ihnen die in diesem Zusammenhang negativen und unerwünschten Eigenschaften des NA überwiegen.

Ob bei menschlichen Neugeborenen die NA-Produzierenden Zellen die Fähigkeit besitzen, d i r e k t auf einen Reiz die NA-Sekretion zu steigern, was einer Unreife des Nebennierenmarks entspräche, wie z.B. beim neugeborenen Kalb der Fall (12), oder ob die Steigerung der NA-Sekretion i n d i r e k t über Splanchnikusinnervation vermittelt wird (dies entspräche einem ausgereiften Nebennierenmark, wie es etwa das neugeborene Lamm besitzt (12)), ist unklar. Für erstere Möglichkeit (direkte Antwort) spricht die Unreife des menschlichen Nebennierenmarks bei der Geburt. (69) Andererseits scheinen Splanchnikusinnervation und reflektorisch-autonome Antworten in gewissem Ausmaß stattzufinden, weil das Neugeborene auf Insulinhypoglykämie mit gesteigerter A-Sekretion antwortet. (15,26,57)

Man darf annehmen, daß der Metabolismus der Catecholamine bei termingerechten Neugeborenen dem älterer Kinder entspricht (25,47,68), während beim Frühgeborenen ein äußerst niedriger Quotient $\frac{NA+A}{Dopamin}$ auf einen Dopaminoxydasemangel hinweist. (47)

II. [illegible]

[illegible]

Die in dieser Arbeit besprochenen 23 Geburten wurden nachträglich aus einem Gesamtkontingent von 46 Geburten an Hand von Risikomerkmalen als "Streßgeburten" ausgewählt. Die übrigen, "normalen" Geburten werden in einer Parallelen Arbeit (58) behandelt.

Bei der Auswahl der "Streßgeburten" standen im Vordergrund:

α) abnorme klinische Beobachtungen während der Schwangerschaft (z.B. Gestosen; vorzeitige Wehen, die zu Tokolyse veranlaßt hatten; pathologische Ultraschallbefunde wie Größen/Schwangerschaftsmißverhältnis; Plazentainsuffizienz; Fieber; operative Eingriffe wie Wendungen oder Amniozentesen),

sowie

β) abnorme klinische Beobachtungen unmittelbar vor oder während der Entbindung (z.B. vorzeitiger Blasensprung; medikamentöse Geburtseinleitung; kardiotokografische Abnormitäten; operative Entbindung; verlängerte Eröffnungs- und Austreibungsperiode; Nabelschnurumschlingung; abnorme Farbe des Fruchtwassers; atypisches Aussehen der Plazenta).

Die Beurteilung der Neugeborenen erfolgte an Hand klinischer Beobachtungen bzw. Meßwerte, die sofort nach der Entbindung gemacht bzw. bestimmt wurden. (Apgar; Reifealter; Gewicht; Länge; pH und Hämatokrit des Nabelvenenbluts)

Je nachdem, ob die beobachteten "Streßfaktoren" mehr chronischer Art waren oder mehr akuten Charakter zeigten, konnten von den 23 Neugeborenen 14 unterschieden werden, die sub partu eine Asphyxie entwickelten. (Geburtsgewicht 2450 - 4000 g; kumulativer Apgar-Score $< 27^{*}$ und/oder pH $< 7{,}3$ (7,13 - 7,26))

*Darunter versteht man die Quersumme des nach 1,5 und 10 Minuten erhobenen Vitalitätsindex (Optimum 3 x 10).

Neun Kinder mit chronischen Streßbelastungen (Geburtsgewicht 2070 - 3810 g; kumulativer Apgar-Score 27 - 29; pH 7,21 - 7,48) wurden zur Gruppe der chronisch "gestressten" Neugeborenen gerechnet.
Die 22* im Rahmen meiner Arbeit beobachteten Mütter waren 19 - 41 Jahre alt; 13 von ihnen waren Erstgebärende, 9 hatten bereits eines oder mehrere Kinder geboren.
Von den 23 Neugeborenen (1 Zwillingspaar) waren 9 männlichen und 14 weiblichen Geschlechts.
Die Geburtsarten verteilten sich wie folgt:

spontan	11
sectiones	3
Manualhilfe	3
Vakuum	3
Forceps	3

In 22 Fällen wurden die Neugeborenen aus Kopflage, ein Neugeborenes wurde aus Beckenendlage geboren.
Der Blasensprung erfolgte in 13 Fällen frühzeitig,
in 8 Fällen vorzeitig und
in 1 Fall rechtzeitig.
Weitere Meßwerte und klinische Beobachtungen sind den Tabellen im Anhang zu entnehmen.

*Die Differenz zwischen Anzahl der Geburten (23) und Anzahl der Mütter (22) ergibt sich durch eine Zwillingsgeburt.

-[illegible]

Die Blutproben zur Bestimmung des NA-Gehalts wurden bei den Müttern bei Übergang von Eröffnungs- zu Austreibungsperiode (Muttermund 8 - 10 cm) während einer Wehe (unter kardiotokografischer Kontrolle) bzw. bei eben begonnener Narkose aus einer Armvene, sowie von den Neugeborenen eine Minute nach der Entbindung, nach erfolgter Abnabelung, aus dem plazentaren Teil der Nabelvene gewonnen.Die Plazenta befand sich zur Zeit der Blutentnahme noch in utero (Ausnahmen: sectiones).Zur Entnahme wurden Monovetten benutzt, welche vorher mit Glutathion und Heparin präpariert und gekühlt gelagert worden waren (-10°C).Glutathion verhindert den sonst rasch einsetzenden oxydativen Abbau des NA, Heparin wirkt gerinnungshemmend.
Unmittelbar nach Gewinnung wurden die Blutproben durch vorsichtiges Schwenken mit diesen in den Monovetten befindlichen Wirkstoffen vermischt und anschließend 15 Minuten gekühlt stehengelassen.
Dann wurden die Proben bei 10 000 Umdrehungen/Minute 10 Minuten lang zentrifugiert.Der anschließend in Microcups abpipettierte Überstand (Plasma) wurde sofort bei -10°C eingefroren, wodurch eine Stabilisierung der Proben bis zu ihrer Verwendung zur NA-Bestimmung erreicht wurde.Zwischen Blutentnahme und Tiefgefrieren des Plasma lagen also maximal 30 Minuten,während derer sich das Substrat ständig in einem Eisbad befand.

-Bestimmung des Noradrenalin*

Die NA-Bestimmung wurde nach der radioenzymatischen Methode von HENRY und Mitarbeitern (30) durchgeführt.Diese Methode beruht auf der enzymatischen Umwandlung von NA in die N-methylierte Form (Adrenalin) durch das Enzym Phenyläthanolamin-N-Methyl-Transferase (PNMT) mittels S-Adenosyl-Me-

*die Messungen führte Frau Dr. Messow-Zahn durch

thionin (SAM) als markiertem Methylgruppenträger.Das bei dieser Reaktion entstehende Adrenalin ist H^3-markiert.
Die Empfindlichkeit des Tests liegt bei 25 picogramm (pg), und das Verfahren ist anwendbar auf viele Körpergewebe und -flüssigkeiten, so auch auf Plasma.
PNMT wurde nach HENRY und Mitarbeitern mit geringen Modifikationen aus Rindernebennierenmark isoliert und präpariert. 10 µl des Enzyms beinhalteten die doppelte Aktivität, die nötig wäre, um aus 10 ng NA den Höchstbetrag an H^3-markiertem Adrenalin unter Testbedingungen zu erhalten.
Testverlauf: Kurz vor Beginn der NA-Bestimmung wird der pH der 200 µl-Plasmaprobe durch Zugabe von Trispuffer (pH 8,6) auf ein alkalisches Niveau von mindestens 8 gebracht;dies ist für die Standardisolierung der Catecholamine mit Aluminiumhydroxid notwendig.Dazu werden dann das Enzym PNMT und H^3-markiertes SAM (5 µCi) gegeben und anschließend wird die Probe bei 37°C inkubiert.
Nach 30 Minuten wird die Reaktion mit Natriumphosphat, pH = = 10, gestoppt.
Das methylierte A wird durch Aluminiumhydroxid selektiv absorbiert, dann mit 0,1 normaler Perchlorsäure eluiert und schließlich in 1%igem Diäthylhexylphosphorsäure (DEPD)-Toluol extrahiert.In einem Plastikszintillationsgefäß mit Liquiflor wird sodann die klare organische Phase des Überstandes bei Raumtemperatur im Flüssigkeitsszintillationsspektrophotometer ausgezählt.
Wir führten stets Doppelbestimmungen mit internem Standard zu jeder Probe durch.Eine mittlere Abweichung von 10 % gilt als normaler Schwankungsbereich in der Abteilung für Neurochemie (Leiter Prof. Dr. Matussek).

-kritische Beurteilung der Bestimmungsmethode

Die Kombination von Aluminiumhydroxidchromatografie und der Phosphorsäure schließt wirksam das überschüssige H^3-SAM als Fehlerquelle aus und isoliert spezifisch Catecholamine.
Durch die ionenpaarauflösende Extrahierung mit DEPD-Toluol wird die Sensitivität und die Spezifität des Tests gestei-

gert.
Zwar ist bekannt, daß NA in größeren Konzentrationen Substrathemmung bewirkt, HENRY und Mitarbeiter aber fanden heraus, daß dies nicht für Mengen bis 15 ng gilt, somit auch nicht für unsere Werte, die allesamt unter 4 ng lagen.
Der Test ist spezifisch für NA.Keines der natürlich vorkommenden Catecholamine oder deren Abbauprodukte interferieren, da NA in kleinen Konzentrationen, wie AXELROD (5) nachwies, das bevorzugte Substrat ist, weil es die niedrigste Michaelis-Konstante (= größte Affinität zum Enzym) und damit die größte Reaktionsgeschwindigkeit v_{max} aufweist.
Der Test bietet somit entscheidende Vorteile hinsichtlich Empfindlichkeit und Spezifität im Vergleich mit anderen Methoden.Er ist deshalb hauptsächlich nützlich zur Messung von NA in kleinen Mengen, wie sie z.B. in gut zugänglichen Geweben wie dem Plasma auftreten.

[illegible]

Die Mikrohämatokritbestimmungen wurden mit der CHRIST-Mikro-Hämatokrit-Zentrifuge (CHRIST GmbH, Osterode) durchgeführt.Es wurde fünf Minuten lang bei 15 000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert.

[illegible]

Die pH-Bestimmung erfolgte mit der Glaselektrode im AVL-Blutgasanalysator.Vor jeder Messung wurde mit Standardpuffern geeicht.

IV. Ergebnisse

Übersicht über die ermittelten NA-Werte

Tabelle 2 zeigt die mittleren NA-Plasmakonzentrationen der in dieser Arbeit untersuchten akut bzw. chronisch "gestressten" Neugeborenen, sowie die entsprechenden Werte der jeweils zugehörigen Mütter. Im Vergleich dazu sind auch die Werte von völlig normalen, nicht "gestressten" Kindern bzw. Müttern, die in einer parallelen Studie (58) beobachtet wurden, aufgeführt.

Tabelle 2: Mittelwerte (± Standardabweichungen) der NA-Konzentrationen in mütterlichem und Nabelvenenblut

	mütterl. Blut (venös)		Nabelvenenblut	
	n	NA(ng/ml)	n	NA(ng/ml)
I.normale Geburten	15	0,364±0,142	19	0,564±0,352
II."akut Gestresste"	14	0,401±0,299	14	2,551±1,038
III."chron. Gestresste"	8	0,335±0,219	9	1,374±1,580

n = Anzahl der untersuchten Fälle;
Signifikanz der Unterschiede (unpaariger t-Test): mütterliche Werte nicht signifikant, Nabelvenenblutwerte I/II: $p < 0,001$, I/III: $p < 0,02$, II/III: $p < 0,001$

Vergleich kindlicher und mütterlicher Werte

Dabei zeigt sich, daß die mütterlichen Werte durch die Streßbelastungen, denen ihre Kinder in utero ausgesetzt waren nicht beeibflußt wurden, denn die Mittelwerte der mütterlichen NA-Plasmawerte differieren bei den drei Gruppen nur geringfügig, und umgekehrt ergeben auch die Darstellung der Punktewolke im Koordinatensystem (Abbildung 4) und die Errechnung des Korrelationskoeffizienten keine signifikante Abhängigkeit der kindlichen von den mütterlichen Werten.

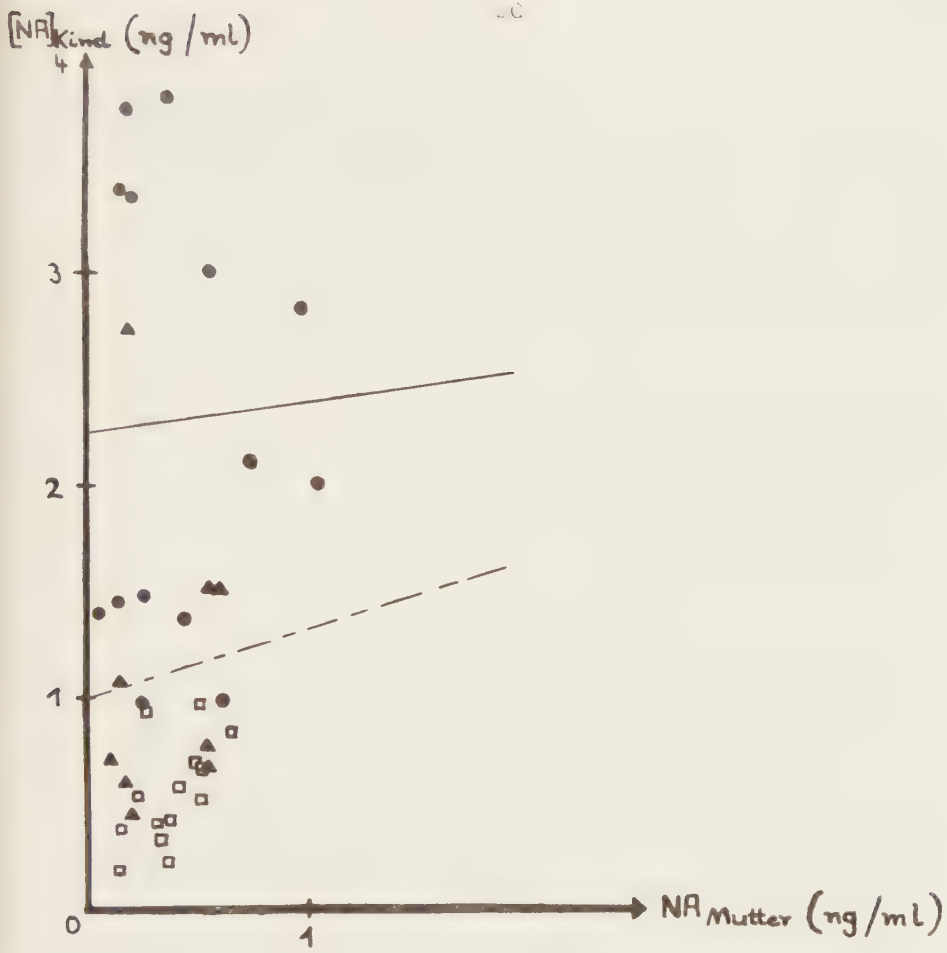


Abbildung 4: Einfluß der mütterlichen auf die kindlichen NA-Konzentrationen.
(● = akuter "Streß", ▲ = chronischer "Streß", □ = ohne "Streß"; ——— = Regressionsgerade der akut "gestressten", — - — - = Regressionsgerade der chron. "gestressten, —·—·— = Regressionsgerade der nicht "gestressten" Neugeborenen)
n = 14; n = 9; n = 14;
Bei Errechnung der Korrelationskoeffizienten r ergibt sich in keiner der drei Gruppen eine signifikante Korrelation.

Es fällt auf, daßdie kindlichen NA-Spiegel ohne Ausnahme höher lagen als die jeweils zugehörigen mütterlichen Werte. Die Differenz zwischen den Mittelwerten von nicht gestressten Kindern und denen ihrer Mütter war gering; bei den chronisch gestressten Kindern lagen sie jedoch vier Mal, bei den akut gestressten gar sechs Mal höher als die mütterlichen Werte.

Noradrenalinkonzentrationen und "Streß"

Die Noradrenalinkonzentrationen der Kinder stiegen bei Streßbelastung im Vergleich zu normalen Schwangerschaften um das Doppelte (bei chronischem Streß) bzw. um das Fünffache (bei akutem Streß) an, wie ebenfalls aus Tabelle 2 zu ersehen ist.

Noradrenalinkonzentrationen und pH-Wert

Eine signifikante Korrelation bestand zwischen Noradrenalin- und Wasserstoffionenkonzentration im Nabelvenenblut sowohl bei den "gestressten" Neugeborenen als auch bei den Kindern, die aus einer normalen Schwangerschaft mit unkomplizierter Geburt hervorgegangen waren, wie Abbildung 5 verdeutlicht. Wie zu erwarten, lagen die Wasserstoffionenkonzentrationen bei den akut "gestressten" Neugeborenen höher als bei den chronisch "gestressten".
Folgende Regressionen ließen sich errechnen:

Unkomplizierte Geburten:

$$[NA]_{Ki}\,(ng/ml) = 0{,}0305\,[H^+]\,(nmol/ml) - 0{,}8033;$$

$r = 0{,}\ldots$; $n = \ldots$

Akut und chronisch gestresste Neugeborene:

$$[NA]_{Ki}\,(ng/ml) = 0{,}0716\,[H^+]\,(nmol/ml) - 2{,}2029;$$

$r = 0{,}\ldots$; $n = \ldots$

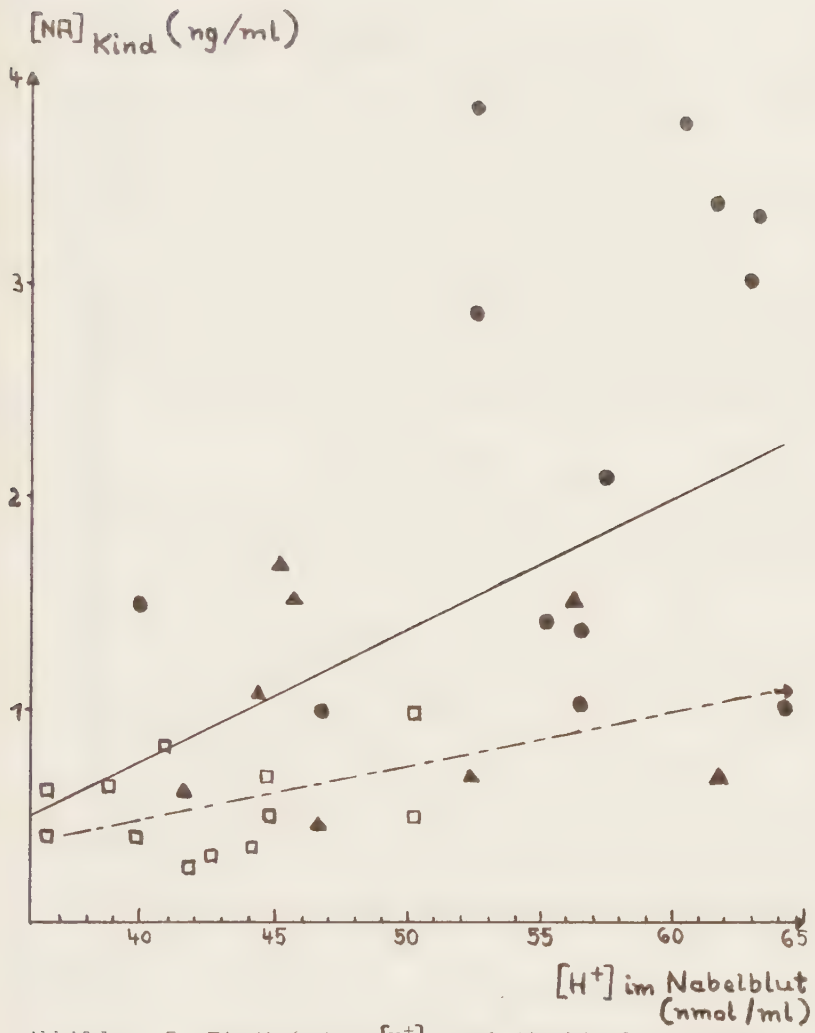


Abbildung 5: Einfluß der $[H^+]$ auf die kindl. NA-Werte. ● = akuter "Streß", n = 13; ▲ = chron. "Streß", n =8; □ ohne "Streß", n = 12; ——— = Regressionsgerade der "gestressten", – – – – = Regressionsgerade der nicht "gestressten" Neugeb. Bei Errechnung der Korrelationskoeffizienten ergeben sich in beiden Gruppen signifikante Korrelationen: "Streßgeburten - r = 0,62; Geb. ohne "Streß" - r = 0,65;

Noradrenalinkonzentrationen und Apgar-Score

Der Mittelwert des Ein-Minuten-Apgar-Score lag bei der Gruppe der akut "gestressten" Neugeborenen mit 7,0 (2 - 9) deutlich niedriger als bei den chronisch beeinträchtigten Neugeborenen, wo er 8,6 (7 - 9) betrug. Nach fünf Minuten waren die Mittelwerte der Apgar-Scores nahezu gleich (9,5 bzw. 9,9). Die kindlichen NA-Konzentrationen standen in keiner signifikanten Abhängigkeit von diesen Apgarwerten. (siehe Abbildung 6)
Daraus kann man schließen, daß auch Nabelschnur-pH und kindlicher Vitalitätszustand keine enge Korrelation zeigen.

Noradrenalinkonzentrationen und Geburtsdauer

Weder die Dauer der Austreibungs- noch der Eröffnungsperiode hatten einen statistisch beweisbaren Einfluß auf die NA-Plasmakonzentrationen der Neugeborenen.

Noradrenalinkonzentrationen und andere Bezugsgrößen

Ebensowenig ließen sich bei den von mir untersuchten Fällen Abhängigkeiten der kindlichen Plasma-NA-Werte vom Alter der Mütter, dem Schwangerschaftsalter, von Geburtsgewicht und -größe der Kinder oder auch von kardiozirkulatorischen Parametern wie Hämatokrit oder Plazentagewicht finden. Auch verhielten sich die Kinder von Erstgebärenden bezüglich ihrer NA-Sekretion nicht anders als die Kinder von Müttern, die bereits mehrere Male geboren hatten.
Auch die mütterlichen NA-Plasmaspiegel erwiesen sich als von keinem der eben aufgezählten Faktoren beeinflußt.

Frühgeborene

Unter den in dieser Studie beobachteten Streßgeburten befanden sich sieben Kinder, die bis zur 38. Schwangerschaftswoche geboren worden waren und damit definitionsgemäß als Frühgeborene bezeichnet werden.
Es fiel auf, daß die akut "gestressten" Frühgeborenen noch höhere NA-Spiegel (Mittelwert: 3,07 ng/ml; Schwankungsbe-

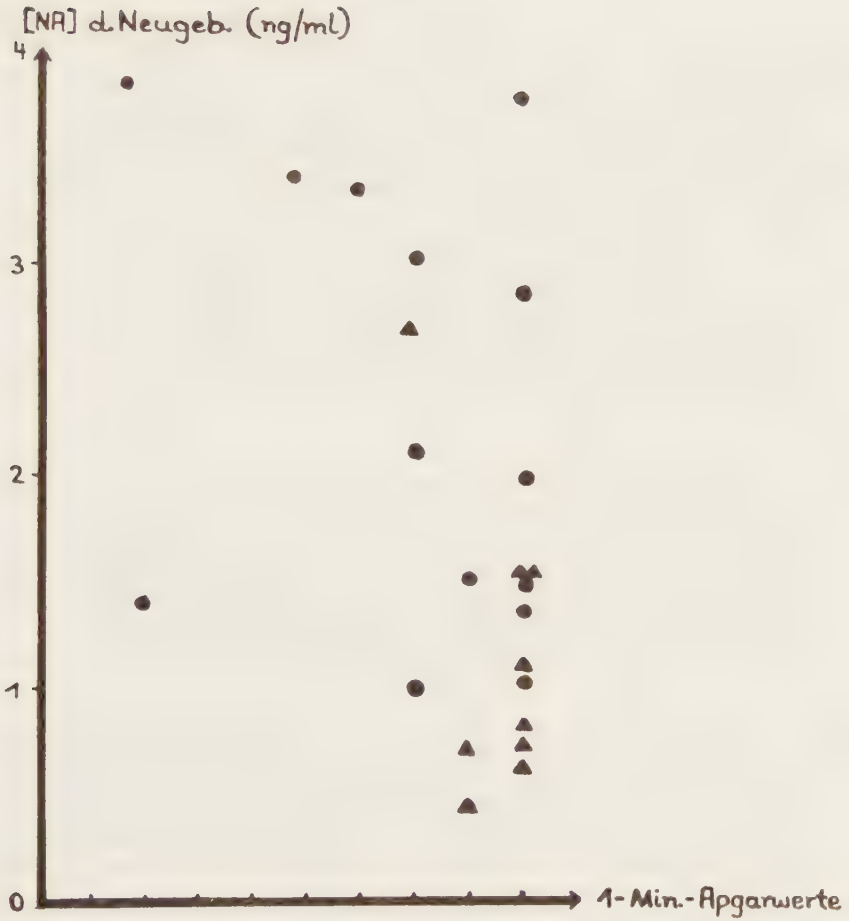


Abbildung 6: Einflußder 1-Minuten-Apgarwerte auf die kindlichen NA-Werte bei "gestressten" Neugeborenen.
(● = akuter "Streß", ▲ = chronischer "Streß")
n = 23;
keine signifikante Korrelation errechenbar.

reich 2,1 - 3,84 ng/ml) aufwiesen als die akut "gestressten" Reifgeborenen.
Abbildung 7 veranschaulicht dieses Ergebnis.
Ein Kind, das bereits in der 30. Schwangerschaftswoche geboren worden war und nur 900 g wog, wies mit 3,84 ng/ml den höchsten NA-Wert überhaupt auf !

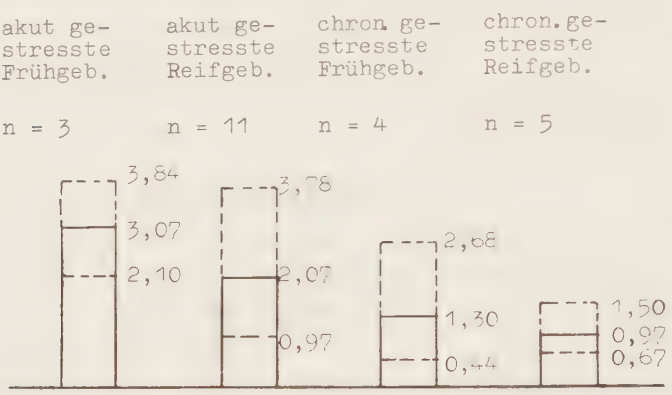


Abb. 7: Vergleich der NA-Konzentrationen (Mittelwerte, Minima und Maxima) von akut und chronisch gestressten Früh- und Reifgeborenen (Angaben in ng/ml):
Die akut gestressten Frühgeborenen zeigen noch höhere Werte als die akut gestressten Reifgeborenen; die chronisch gestressten Frühgeborenen zeigen höhere Werte als die chronisch gestressten Reifgeborenen.

Einfluß der Geburtsart

Abbildung 8 zeigt einen Vergleich der mittleren NA-Konzentrationen der Kinder in Abhängigkeit von der Geburtsart.
Trotz der geringen Fallzahlen bei den nicht spontanen Geburten scheint sich ein deutlicher Anstieg der NA-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Belastung des Eingriffs abzuzeichnen, wobei die Zangengeburt, so gesehen, die am stärksten belastende Methode darstellt.
Dagegen lagen die Werte bei den Geburten mit Manualhilfe überraschend niedrig (im Vergleich mit den anderen, nicht spontanen Geburten).

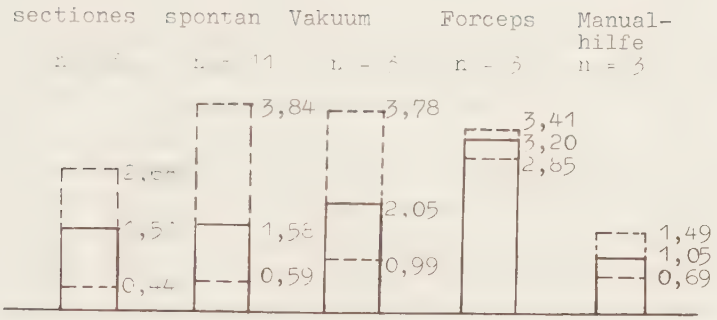


Abb. 8: Vergleich der NA-Konzentrationen (Mittelwerte, Minima und Maxima in ng/ml) in Abhängigkeit von der Geburtsart:
Vakuumextraktionen und vor allem Zangengeburten zeigen gegenüber den Spontangeburten deutlich erhöhte Werte. Während bei sectiones nur geringfügig niedrigere Werte als bei Spontangeburten auftreten, sind bei Geburten mit Manualhilfe die Werte gegenüber Spontangeburten überraschenderweise sogar deutlich erniedrigt.

Einfluß von Gestosen

In zwei Fällen bestand bei den Müttern eine massive Gestose mit Ödemen, Proteinurie, Hochdruck (EPH-Gestose). In beiden Fällen lagen die kindlichen NA-Werte extrem hoch. (3,84 und 3,41 ng/ml)

Einfluß von wehenhemmenden Medikamenten

Bei fünf Frauen war in dem Verlauf der Schwangerschaft eine Tokolyse mit dem β-Mimetikum Partusisten^{R} durchgeführt worden. Dabei lagen die NA-Plasmakonzentrationen des Nabelvenenbluts zweimal höher, dreimal jedoch niedriger als der Durchschnitt, sodaß, zumal bei der geringen Fallzahl, nicht auf einen Einfluß des (sympathomimetisch wirkenden) Tokolytikums auf die NA-Sekretion geschlossen werden darf, (jedenfalls nicht zum Zeitpunkt unserer Probengewinnung).

V. Diskussion

Noradrenalin (NA), welches wahrscheinlich die Hauptkomponente der Catecholaminsekretion beim Neugeborenen ausmacht (32), wurde im Nabelvenenblut von Neugeborenen direkt nach der Geburt als Parameter für fetalen "Streß" bestimmt. Um post partum auftretende Streßeinflüsse bzw. "entstressende" Faktoren (z.B. psychische Relaxation der Mutter; Beginn der kindlichen Atmung = selbständige Bekämpfung der Hypoxie durch das Kind) zu vermeiden, erfolgte sofortige Abnabelung und Probenentnahme.

Plazentagängigkeit

Obwohl Catecholamine in einem bestimmten Umfang plazentagängig zu sein scheinen (43,56), kann dieser diaplazentare Übertritt keinesfalls allein die kindlichen Werte bestimmen. Vielmehr meine ich wie LAGERCRANTZ (37) sagen zu können, daß die Mengen Catecholamine, die die plazentare Schranke passieren, hinsichtlich der kindlichen Plasmakonzentrationen vernachlässigbar sind, denn

1. lagen die Catecholaminkonzentrationen im Neugeborenenplasma in allen Fällen höher als im mütterlichen Plasma,
2. konnte ich, wie vorher auch schon andere Untersucher (42), keine Korrelation zwischen kindlichen und mütterlichen Werten finden,
3. besitzt die Plazenta hohe Mono-Amin-Oxydase-Aktivitäten, wodurch Catecholamine schnell abgebaut werden (54),
4. konnte SAARIKOSKI (54) bei seinen Untersuchungen nur 10 - 12 % von tritium-markiertem NA, welches er Schwangeren während Aborten durch sectio parva im zweiten Trimenon injiziert hatte, als intaktes Amin im Feten wiederfinden,
5. konnte bei schwangeren Schafen nachgewiesen werden, daß der uterine Blutfluß in Angstzuständen reduziert ist (1), sodaß auch dadurch der Übertritt vermindert ist,
6. zeigten Experimente mit trächtigen Schafen (1), daß NA und A die Plazenta nicht in wirkungsvollen Mengen überwinden können,

7. waren bei HOLDEN (33) die Catecholaminkonzentrationen im arteriellen Nabelschnurblut, welches bereits den gesamten fetalen Kreislauf passiert hat, höher als im venösen, das aus einem "früheren" Bereich der fetoplazentaren Zirkulation stammt und erst kürzere Zeit dem Einfluß der fetalen Regulationsmechanismen ausgesetzt war,
8. hatte bei meinen Untersuchungen das Plazentagewicht (und damit die Durchblutung des Feten) keinen Einfluß auf die kindlichen NA-Werte.
Außerdem sind, wie auch aus früheren Studien hervorgeht, die Catecholaminkonzentrationen Neugeborener, verglichen mit denen Erwachsener, sehr hoch. (37)

normale Geburten

Die hohen Werte, die SCHNEIDER (58) bei normalen Geburten beobachtete, geben einen Hinweis, daß auch die völlig komplikationslose Geburt per se schon eine starke Belastung für den kindlichen Organismus im Sinne eines "physiologischen Stresses" darstellt. Auch dabei tritt ein gewisses Maß an Asphyxie auf. TUNELL et al. (65) fanden bei Normalgeborenen Hyperkapnie, erhöhte Laktatkonzentrationen und Sauerstoffschuld.

akut "gestresste" Neugeborene

Daß die von mir untersuchten, "gestressten" Neugeborenen noch wesentlich höhere NA-Spiegel aufwiesen, bestätigt die Ergebnisse früherer, vergleichbarer Studien und rechtfertigt die Messung des NA als Streßparameter.
Eine bisher ungeklärte Frage ist, ob der tatsächlich und letztendlich akut catecholaminstimulierende Faktor eine azidotische Stoffwechsellage ist, wie HOLDEN (33) aus seinen Ergebnissen schließt, oder ob Hypoxie allein schon die Hormonausschüttung im Nebennierenmark und in den paraganglionären, chromaffinen Geweben anregt, wie CHEEK (11) meint.
HOLDEN maß der Hypoxie deshalb keine entscheidende Rolle bei, weil er keinen Unterschied im Sauerstoffpartialdruck zwi-

schen normalen und asphyxierten Neugeborenen fand, andererseits aber eine signifikante Abhängigkeit der Catecholaminsekretion von der H^+-Ionenkonzentration bestand, wie auch ich sie nachweisen konnte (siehe Abbildung 5 im Ergebnisteil).Hinweise, daß der Anstieg der H^+-Ionenkonzentration der dominierende Stimulator ist, haben auch andere Forscher geliefert:

- EULER und LISHAJKO (17) beobachteten einen Abfall der Entleerungsgeschwindigkeit der NA-speichernden Granula in der Rindermilz, wenn der pH von 7,0 auf 8,5 stieg,
- HARRISON (29) maß der Azidose eine dominierende Rolle als Catecholaminstimulator bei,
- PILAND (49) fand deutliche NA-Anstiege als Antwort auf Azidose,
- STERN (64) sah keinen Anstieg von NA in Neugeborenenurin bei künstlich induzierter Hypoxie,
- RICHARDSON (53) fand unter ähnlichen Bedingungen (ebenfalls Hypoxie) keinen NA-Anstieg im Blut Erwachsener.

Auf der anderen Seite wurde in vielen Tierexperimenten bewiesen, daß Hypoxie per se sogar ein noch stärkerer Catecholaminstimulator ist als isolierte Azidose. (10,13)
Ferner gilt es zu bedenken, daß eine Hypoxie vielleicht nur kurz andauert, also schwer erfaßbar ist, während eine azidotische Stoffwechsellage länger besteht und deshalb auch eher erfaßt wird.
Ergo darf man aus all den bisher vorliegenden, unterschiedlichen Ergebnissen wohl ableiten, daß sowohl Azidose als auch Hypoxie allein Faktoren darstellen, die das sympathoadrenerge System erregen können.
Aus den unterschiedlichen Neigungen der Regressionsgeraden bzw. der großen Streuung der gepaarten Meßwerte (Abb. 5) könnte man schließen, daß die Beziehung zwischen NA und H^+ doch weniger eng ist als angenommen.Indessen ist dieser Schluß nicht zulässig, da Blut nur einmal am Ende eines unterschiedlich lang dauernden Streßprozesses entnommen wurde und die Eliminationsraten von Wasserstoffionen und NA aus dem Blut wahrscheinlich erheblich differieren in Abhängig-

keit von den jeweils vorliegenden Bedingungen.Zur Klärung der Frage wären tierexperimentelle Longitudinalstudien nach definiertem Insult notwendig, die m. W. bisher bei Neugeborenen nicht durchgeführt wurden.

[illegible]

Wenige Untersuchungen liegen bisher vor, die sich mit den Auswirkungen chronischer Streßbelastungen während der Schwangerschaft auf die Catecholaminsekretion des Kindes beschäftigen.CHEEK (11) fand erhöhte Spiegel bei Plazentainsuffizienz, die er als Ergebnis chronischer "Stressung" wertete. Auch ich sah bei chronisch "gestressten " Kindern deutlich erhöhte Werte, wenn auch nicht so hohe wie bei akut "gestressten".
Aus diesem Ergebnis ließe sich schließen, daß durch andauernde Reizung des fetalen, catecholaminproduzierenden Systems dessen organische Quantität bzw. seine Basissekretion (oder beides) erhöht werden.

Frühgeborene

Besonders auffällig waren die hohen NA-Konzentrationen bei den akut "gestressten" Frühgeborenen meines Patientenkollektivs, die noch höher lagen als bei den akut "gestressten" Reifgeborenen.Ein Kind, das bereits in der 30. Schwangerschaftswoche geboren worden war, wies den höchsten Wert überhaupt auf !
Dieses Ergebnis ist nur bedingt vereinbar mit früheren Beobachtungen (33,36,37), wo asphyxierte Frühgeborene höhere Werte als komplikationslos Reifgeborene, jedoch niedrigere als asphyxierte Reifgeborene hatten !
Da man außerdem bei komplikationslos Frühgeborenen niedrigere Werte als bei komplikationslos Reifgeborenen gefunden hatte (33,36,37), postulierte man beim Frühgeborenen ein unreifes sympatho-adrenerges System.
Meine Beobachtung spricht dagegen für die Fähigkeit des sympatho-adrenergen Systems, besonders beim akut "gestressten" Frühgeborenen, auf einen Reiz mit massiv gesteigerter NA-

Ausschüttung zu reagieren.
Dies könnte auf der Grundlage einer gesteigerten Basissekretion der einzelnen Zelle bei ständiger Stimulierung (wie es bei Schwangerschaften, die schließlich mit Frühgeburt enden, wohl häufig der Fall ist) geschehen. Dafür sprechen auch die gegenüber chronisch "gestressten" Reifgeborenen erhöhten Werte bei chronisch "gestressten" Frühgeborenen, weil die letzteren wahrscheinlich noch stärkeren, lange Zeit einwirkenden Streßbelastungen ausgesetzt waren.
Die andere Möglichkeit wäre, daß zum Zeitpunkt der Geburt bereits ein völlig ausgereiftes catecholaminproduzierendes System vorhanden ist, wobei die Reifung wiederum durch Dauerstimulation beschleunigt worden sein könnte.

Einfluß der Geburtsarten

Bei sectiones durfte man eine verminderte Catecholaminsekretion erwarten, (wegen der Ausschaltung des akuten Geburtsstresses für das Kind). Ich fand jedoch keine signifikante Erniedrigung und kann somit die Ergebnisse von LAGERCRANTZ (37) bestätigen. Allerdings können Operationstrauma und Anästhesie den uterinen Blutfluß ändern und die Oxygenation des fetalen Blutes senken, sodaß es ebenfalls zu Hypoxie und damit zu NA-Anstieg käme.
Dagegen entspricht der NA-Anstieg bei den anderen, nicht spontanen Geburten (Vakuum, Forceps) den Erwartungen und auch den Ergebnissen früherer Untersuchungen.
Lediglich bei den Geburten mit Manualhilfe waren die NA-Werte nicht erhöht, sondern sogar erniedrigt; derartige Manipulationen scheinen also keinen nachhaltigen Stimulus für die NA-Sekretion darzustellen.

Einfluß von verabreichten Medikamenten

Keine veränderten NA-Spiegel konnte ich bei Kindern finden, deren Mütter das β-mimetisch wirksame Tokolytikum Partusisten^{R} erhalten hatten, welches die glatte Uterusmuskulatur (und auch andere glatte Muskeln) erschlafft. Diese Erschlaffung könnte zum einen den feto-maternalen Blutaustausch ver-

bessern, zum anderen einen Reiz für das sympatho-adrenerge System darstellen, reaktiv das α-Mimetikum NA zu sezernieren. Freilich waren die Partusisten^{R}-Gaben nicht unmittelbar prae partum erfolgt, sodaß eine vorübergehende Veränderung wahrscheinlich nicht erfaßt wurde.

[illegible]

Bei dem Zwillingspaar, das sich unter den untersuchten Kindern befand, machte ich andere Beobachtungen als HOLDEN (33): Bei mir hatte der erstgeborene Zwilling höhere NA-Werte, der pH-Wert war bei beiden etwa gleich; bei HOLDEN waren die gemessenen Plasma-Pressor-Aktivitätswerte des Zweitgeborenen höher und auch der pH war bei ihm niedriger. Dieses Ergebnis kann bei nur einem beobachteten Fall natürlich nicht mehr als einen Hinweis bedeuten, dem es genauer nachzugehen gälte.

Verlaufskontrolle des NA-Spiegels an einem Einzelfall

Bei einem Kind, das mit 3,41 ng/ml unmittelbar post partum einen sehr hohen Wert an NA aufwies, nahm ich eine Minute später erneut eine Probe und fand bereits einen starken Abfall des Wertes auf 0,055 ng/ml. Wieder eine Minute später war ein erneuter Anstieg auf 1,32 ng/ml erfolgt.
Dieses Ergebnis spricht für eine noch kürzere Halbwertszeit des NA als sie von LEVI (39) mit 1,5 - 2 Minuten angegeben wurde und weist darauf hin, wie wichtig es ist, die Probenentnahme so früh wie möglich und exakt zum gleichen Zeitpunkt durchzuführen, um auch tatsächlich relevante und vergleichbare Ergebnisse zu erzielen.

4. Ergebnisse

Tabelle 2: Mittelwerte [illegible] NA-Konzentrationen in mütterlichem und Nabelvenenblut

	mütterl. Blut (venös)		Nabelvenenblut	
	n	NA(ng/ml)	n	NA(ng/ml)
I.normale Geburten	15	0,364±0,142	19	0,564±0,352
II."akut Gestresste"	14	0,401±0,299	14	2,551±1,038
III."chron. Gestresste"	8	0,335±0,219	9	1,374±1,580

n = Anzahl der untersuchten Fälle;
Signifikanz der Unterschiede (unpaariger t-Test): mütterliche Werte nicht signifikant, Nabelvenenblutwerte I/II: $p < 0{,}001$, I/III: $p < 0{,}02$, II/III: $p < 0{,}001$

Tabelle 3: Beobachtungen bei den Neugeborenen (Mittelwerte und Streuung)

Daten	Mittelwerte	Streuung
Geburtsgewicht (g)	3080,8	900 - 4000
Geburtsgröße (cm)	49,97	35 - 55
Schwangerschaftswoche	38,7	30 - 41
Apgar nach 1 Minute	7,66	2 - 9
" " 2 Minuten	9,00	6 - 10
" " 5 Minuten	9,66	8 - 10
Plazentagewicht (g)	691,81	380 - 900

Tabelle 4: Weitere klinische Beobachtungen

a) zur Geburt		Mittelwerte/Streuung	
Dauer der Eröffnungsperiode (h)		5,54	2h 40"- 11h
Dauer der Austreibungsperiode (h)		0,675	8 Min.- 1h57"
Dauer der gesamten Geburt (h)		6,71	3h - 13h 30"
Geburtsarten	spontan	11	
	sectiones	3	
	Manualhilfe	3	
	Vakuum	3	
	Forceps	3	
Lage	Kopflage	22	
	Beckenendlage	1	
Blasensprung	frühzeitig	13	
	vorzeitig	8	
	rechtzeitig	1	
b) die Mütter betreffend			
	Primipara	13	
	Multipara	9	
c) die Neugeborenen betreffend			
	Geschlecht	9	Knaben
		14	Mädchen
	Frühgeburten	7	(davon 3 mit akutem, 4 mit chron. Streß)

Tabelle 5a: Daten der Mütter (1)*

Mutter (Nr.)	Alter	Anzahl der Geburten/Aborte	Risikofaktoren/ Sonstiges	NA-Spiegel (ng/ml)
1	29	Para 1 Grav 1	29-jährige Erstpara	0,13
2	33	Para 2 Grav 2	33 Jahre,rh neg.	1,03
3	26	Para 1 Grav 1	Kristellern,Nabelschnurumschl.	0,73
4	25	Para 2 Grav 3	Partusisten^{R} sub partu,CTG-Bradyk.	0,60
5	34	Para 1 Grav 1	34jähr.Erstpara, Geb.stillst.in AP	0,20
6	23	Para 1 Grav 1	Gew.39 kg,Geb.-stillst. in Ap	0,44
7	30	Para 1 Grav 3	30jähr.Erstpara, Gew.44 kg	0,96
8	30	Para 2 Grav 2	Nabelschnurum-schl. grünes Fruchtw.	0,55
9	29	Para 2 Grav 3	Nabelschnurumschl. Beckenendlage	0,25
10	38	Para 3 Grav 3	Alter!,EPH-Gestose vorz. Wehen	0,37
11	23	Para 1 Grav 2	rh neg.,Fluor, Kreuzschmerzen	0,22
12	27	Para 1 Grav 1	Mißverh.Ki-größe: Schw.dauer	0,02
13	32	Para 1 Grav ?	Alter!,EPH-Gestose soziale Verhältn.	0,16
14	42	Para 1 Grav 2	Alter!,Abortus imm. Medikamente	0,17

(1)* = Geburten mit akutem "Streß"

Tabelle 5b: Daten der Mütter (2)*

Mutter (nr.)	Alter	Anzahl d. Geb./Aborte	Risikofaktoren/ Sonstiges	NA-spiegel (ng/ml)
1	19	Para ? Grav ?	vorz.Wehen:Partu-sisten,grünes Fw	0,13
2	27	Para 1 Grav 1	rh neg.,Tokolyse, Ozytozin-Infusion	0,57
3	30	Para 1 Grav 2	Alter,Tokolyse, Zwillinge	0,18
4	34	Para 2 Grav 2	Anämie, Alter	0,52
5	25	Para 1 Grav 1	Epilepsie,Abortus imm.,Endometritis	0,08
6	26	Para 2 Grav 3	rh neg.,mehrere Am-noozentesen,Einleitg	0,54
7	32	Para 1 Grav 1	Alter,Abortus imm., Tokolyse,Cervixinsuff.	0,14
8	25	Para 2 Grav 2	EPH-Gestose,V.a.Nieren steine,Einleitgs.vers.	0,52

(2)* = Geburten mit chronischem "Streß"

Tabelle 6a: Daten der Kinder (1 *.

Geburt Nr.	1	2	3	4
Geschlecht	weibl.	weibl.	weibl.	weibl.
Gewicht(g)	3220	3300	2700	3560
Länge (cm)	50	51	48	53
Asphyxie-I.	9,10,10	9,10,10	7,10,10	7,10,10
Spontanatmg	sofort	20 sec	2 Min.	5 sec
Schw-Woche	40	40	38	40
Placenta(g)	850	680	600	750
pH-Wert	?	7,13	7,28	7,25
Hämatokrit	?	59	52	52
NA-Konz(ng/ml)	1,46	1,98	2,10	0,97
Entwicklung des Kindes	unauffällig	unauffällig	Ikterus neonat.	unauffällig

Geburt Nr.	5	6	7	8
Geschlecht	weibl.	weibl.	weibl.	männl.
Gewicht(g)	2550	2950	2450	3700
Länge (cm)	47	50	48,5	54
Asphyxie-I.	6,8,10	9,9,10	9,9,10	7,8,9
Spontanatmg	30 sec	20 sec	sofort	20 sec
Schw-Woche	35	40	40	39
Placenta(g)	630	550	600	680
pH-Wert	7,20	7,25	7,28	7,20
Hämatokrit	49	55	48	47
NA-Konz(ng/ml)	3,35	1,38	2,85	3,02
Entwicklung des Kindes	mäßige Unreife	s.f.d.*, unauffäll.	s.f.d., unauffäll.	Ikterus

(1)* = Geburten mit akutem "Streß"
s.f.d.* = small for date

Tabelle 6a: Daten der Kinder (1)* (Fortsetzung)

Geburt Nr.	[illegible]	10	11	12
Geschlecht	[illegible]	weibl.	männl.	weibl.
Gewicht(g)	[illegible]	900	3200	4000
Länge (cm)	[illegible]	35	52	54,5
Asphyxie-I.	8,8,10	2,6,8,8	9,9,9,10	2,6,9,10
Spontanatmg	3 Min.	2 Min.	sofort	30 sec.
Schw-Woche	40	30	41	39
Placenta(g)	850	380	750	800
pH-Wert	7,40	7,28	7,33	7,26
Hämatokrit	62	49	62	52
NA-Konz(ng/ml)	1,49	3,84	0,99	1,41
Entwicklung des Kindes	übertragen, unauffäll.	Frühgeb., keine Ver-nix	übertragen	Asphyxie post p., später oB.

Geburt Nr.	[illegible]	14
Geschlecht	[illegible]	weibl.
Gewicht(g)	[illegible]	3370
Länge (cm)	[illegible]	51
Asphyxie-I.	[illegible]	9,10,10
Spontanatmg	[illegible]	sofort
Schw-Woche	[illegible]	40
Placenta(g)	[illegible]	830
pH-Wert	[illegible]	[illegible]
Hämatokrit	[illegible]	46
NA-Konz(ng/ml)	3,41	3,78
Entwicklung des Kindes	Asphyxie post p., Ikterus	Fieber, Ikterus, Erbrechen

(1)* = Geburten mit akutem "Streß"

Tabelle 6b: Daten der Kinder (2)*.

Geburt nr.	1	2	3a	3b
Geschlecht	weibl.	weibl.	männl.	männl.
Gewicht(g)	3520	2070	2930	3110
Länge (cm)	54	45	49	48
Asphyxie-I.	9,10,10	9,10,10	7,9,10	8,10,10
Spontanatmg	sofort	20 sec	26 sec	20 sec
Schw-Woche	40	35	38	38
Placenta(g)	650	600	1300	
pH-Wert	7,35	?	7,34	7,33
Hämatokrit	40	46	57	62
NA-Konz(ng/ml)	1,08	1,50	2,68	0,44
Entwicklung des Kindes	unauf-fällig	Frühgeb., unauffäll.	Gewichtszunahme bei beiden Zwillingen erst nach 2 Wochen	

Geburt Nr.	4	5	6	7	8
Geschlecht	männl.	weibl.	männl.	männl.	weibl.
Gewicht(g)	3810	3000	3610	2550	2700
Länge (cm)	55	49	51	48	49
Asphyxie-I.	9,10,10	8,9,10	9,9,9	9,10,10	9,1o,10
Spontanatmg	10 sec	5 sec	sofort	sofort	sofort
Schw-Woche	40	39	40	37	40
Placenta(g)	800	540	750	820	710
pH-Wert	7,25	7,28	7,21	7,38	7,48
Hämatokrit	51	52	47	45	45
NA-Konz(ng/ml)	1,50	0,69	0,67	0,59	0,79
Entwicklung des Kindes	unauf-fällig	unauf-fällig	Ikterus	Apnoe, Sepsis, Krämpfe	s.f.d.**, unauf-fällig

(2)* = Geburten mit chronischem "Streß";
s.f.d.** = small for date

Tabelle 7a:Daten zur Geburt (1)*

Geb. Nr.	Blasen-sprung	Geburts-art	Lage	Dauer EP [h]°	Dauer AP(Min)+	CTG▲	Sonstiges
1	frühztg	Forceps	HHL	4	30	o.B.	Geb.still-stand s.p.
2	frühztg	spontan	HHL	7	60	De-cel.	1x NS
3	frühztg	Manual-hilfe	HHL	4	17	o.B.	2x NS
4	?	spontan	HHl	3	17	De-cel	Uterusdau-erkontrak-tion
5	vorztg	Forceps	HHL	4,5	50	De-cel	Geb.still-st.,1x NS
6	rechtztg	Vakuum	HHL	6	39	o.B.	Geb.still-stand s.p.
7	frühztg	Forceps	HHL	6	60	var. dips	Geb.still-st s.p.
8	frühztg	spontan	HHL	6,5	15	De- u. Accel.	Fruchtwas-ser grün, 1x NS
9	frühztg	Manual-hilfe	BEL	5	30	var. dips	3x NS, Plac.bip.
10	vorztg	spontan	HHL	11	10	Dips	fehlendes Fruchtw., 2x NS
11	frühztg	Vakuum	HHL	7	60	Dips	Geb.still-stand s.p.
12	vorztg	sectio	HHL	6	-	o.B.	Geb.still-stand s.p.
13	frühztg	Vakuum + Forceps	HHL	6	50	Dips	Krampf in EP
14	frühztg	Vakuum	HHL	7,5	115	Dips, sil.	Geb.still-stand in EP°

(1)* = Geburten mit akutem "Streß";
° EP = Eröffnungsperiode;
+ AP = Austreibungsperiode;
▲ CTG = Cardio-Toko-Gramm

Tabelle 7b: Daten zur Geburt (2)*

Geb. Nr.	Blasen-	[illegible]	[illegible]	Dauer EP(h)°	Dauer AP(Min)+	[illegible]▲	[illegible]
1	frühztg	spontan	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
2	vorztg	spontan	[illegible]	5	[illegible]	[illegible]	-
3	frühztg	sectio	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
4	frühztg	spontan	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	-
5	frühztg	Manual-hilfe	[illegible]	[illegible]	[illegible]	sil.	Fruchtwasser grün
6	vorztg	spontan	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Tachy-kardie	1x NS
7	frühztg	spontan	[illegible]	[illegible]	[illegible]	Dips	-
8	vorztg	spontan	[illegible]	5	[illegible]	[illegible]	-

(2)* = Geburten mit "chronischem Streß";

° EP = Eröffnungsperiode;

+ AP = Austreibungsperiode;

▲ CTG = Cardio-Toko-Gramm

VII. Literaturverzeichnis

1. Adams,F.H., Assali,N., Curshman,M. and Westersten,A.: Interrelationsships of maternal and fetal circulation.I. Flow-pressure-responses to vasoactive drugs in sheep. Pediatrics 27: 627, 1961.

2. Adamsons,K., Müller-Heubach,E. and Myers,R.E.: Production of fetal asphyxia in the rhesus monkey by administration of catecholamines to the mother. Amer. J. Obstet. Gynec. 109: 248, 1971.

3. Agathopoulos,A., Nicolopoulos,D., Matsionitis,N. and Papadatos,C.: Biochemical changes of Catechol-O-Methyl-Transferase during development of human liver.Pediatrics 47: 125, 1971.

4. Ahlquist,P.R.: A study of adrenotropic receptors.Amer. J. Physiol. 153: 586, 1948.

5. Axelrod, J.: Purification and properties of phenylethanolamine-N-methyl-transferase.J. Biol. Chem. 237: 1657, 1962.

6. Bacq, Z.M., Gosselin,L., Dresse,A. and Renson, J.: Inhibition of O-methyltransferase by catechol and sensitization to epinephrine.Science 130: 453, 1959.

7. Bacq,Z.M.: Recherches sur la physiologie et la pharmacologie du systeme nerveux autonome.Sensibilisation à l'adrénaline et à l'excitation des nerfs adrênergiques par les antioxygènes. Arch. internat. de physiol. 42: 340, 1936.

8. Blaschko,H. and Welch,A.D.: Localization of adrenaline in cytoplasmic particles of bovine adrenal medulla. Arch. exper. Path. Pharmakol. 219: 17, 1953.

9. Brown,R.J.K.: Respiratory difficulties at birth. Brit. med. J. I: 404,1959.

10. Brundin,T.: Studies on the preaortal paraganglia of newborn rabbits. Acta Physiol. Scand. 70: 299, 1966.

11. Cheek,D.B., Malinek,M. and Fraillon,J.M.: Plasma adrenaline and noradrenaline in the neonatal period, and infants with respiratory distress syndrome and placental insufficiency. Pediatrics 31: 374, 1963.

12. Comline,R.S. and Silver,M.: Development of activity in the adrenal medulla of the foetus and newborn animal. Brit. Med. Bull. 22: 16, 1966.

13. Comline,R.S., Silver,J.A. and Silver,M.: Factors responsible for the stimulation of the adrenal medulla during asphyxia in the fetal lamb. J. Physiol. (Lond.) 178: 211, 1965.

14. Coupland,R.E.: The prenatal development of the abdominal para-aortic bodies in man. J. Anat. 86: 357, 1952.

15. Edwards,A.V.: Resistance to hypoglycemia in the newborn calf. J. Physiol. (Lond.) 171: 47, 1964.

16. von Euler,U.S. and Hillarp,N.A.: Evidence for presence of noradrenaline in submicroscopic structure of adrenergic neurona. Nature (Lond.) 177: 44, 1956.

17. von Euler,U.S. and Lishajko,F.: Influence of pH on uptake and release of noradrenaline in adrenergic nerve granules. J. Neurochem. 10: 145, 1963.

18. Fisher,D.A.: Endocrine physiology, part one: Catecholamines in the fetus and newborn. (In: Smith,C.A., Nelson,N.M.: The physiology of the newborn in-

19. Furchgott,R.F.: Receptors for epinephrine and norepinephrine (adrenergic receptors). Pharmacol. Rev. 11: 429, 1959.

20. Gairdner,D.: The fluid shift from the vascular compartment immediately after birth. Arch. Dis. Childh. 33: 489, 1958.

21. Goldfien,A., Ganong,W.F. and Wise,B.: Specific neural stimulation of norepinephrine secretion by the adrenal medulla during anoxia. J. Clin. Invest. 40: 1043, 1961.

22. Ganong,W.F.: Medizinische Physiologie; Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1972.

23. Goodall,McC. and Diddle,A.W.: Epinephrine and norepinephrine in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynecol. 111: 896, 1971.

24. Goodman,L.S. and Gilman,A.: The pharmacological basis of therapeutics, 5: 422, 1975.

25. Greenberg,R.E. and Gairdner,C.J.: The excretion of free catecholamines by newborn infants. J. Clin. Endocrinol. 20: 1207, 1960.

26. Greenberg,R.E., Lind,J. and von Euler,U.S.: The effect of posture and insulin hypoglycemia on catecholamine excretion in the newborn. Acta paediatr. 49: 780, 1960.

27. Greenberg,R.E. and Lind,J.: Catecholamines in tissues of the human fetus. Pediatrics 27: 904.

28. Greiss,F.C.: The uterine vascular bed: Effect of adrenergic stimulation. Obstet. Gynec. 21: 295, 1963.

29. Harrison,T.S. and Seaton,J.: The relative effects of hypoxia and hypercarbia on adrenal medullary secretion in anesthetized dogs. J. Surg. Res. 5: 560, 1965.

30. Henry,D.P., Starman,B.J., Johnson,D.G. and Williams,R.H.: A sensitive radioenzymatic assay for norepinephrine in tissues and plasma. Life Sciences, 16: 375, 1975.

31. Hippius,H.: Stress aus der Sicht der Psychiatrie. Therapiewoche 26: 45,1976.

32. Hokfelt,B.: The catechol distribution from foetal to adult stage. Acta Physiol. Scand. (Suppl. 92) 25: 48, 1951.

33. Holden,K.R., Young,R.B., Piland,J.H. and Glenn,W.H.: Plasma pressors in the normal and stressed newborn infant. Pediatrics 49: 495, 1972.

34. Ivanhoe,F.: Pulmonary venoconstriction and the pharmacology of respiratory distress. Pediatrics 36: 451, 1965.

35. James,L.S. and Rowe,R.D.: Pattern of response of pulmonary and systemic arterial pressures in newborns and older infants to short periods of hypoxia. J. Pediat. 51: 5, 1957.

36. Kattwinkel,J., Mars,H., Fanaroff,A.A. and Klaus,M.H.: Urinary biogenic amines in idiopathic apnea of prematurity. J. Pediat. 88: 1003, 1976.

37. Lagercrantz,H. and Bistoletti,P.: Catecholamine release in the newborn infant at birth. Pediat. Res. 11: 889, 1971.

38. Lands,A.M.: Differentiation of receptor system activated by sympatho-mimetic amines. Nature 214: 597, 1967.

39. Levi,L.: Streß: Nebenniere und Schilddrüse. Therapiewoche 26: 22, 1976.

40. Levitt,M., Spector,S., Sjoerdsma,A. and Udenfriend,S.: Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the perfused guinea pig heart. J. Pharmac. exp. Ther. 148: 1, 1965.

41. Linneweh,F. (Ed.): Die physiologische Entwicklung des Kindes. S. 11 - 17 und S. 434 - 447; Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.

42. Lubchenko,L.O., Hausman,C. and Boyd,E.: Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestional ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics 37: 403, 1966.

43. Morgan,D., Sandler,M. and Panigel,M.: Placental transfer of catecholamines in vitro and in vivo. Am. J. Obstet. Gynecol. 112: 1068, 1972.

44. Myers,R.E.: Unveröffentlichte Beobachtungen, zitiert in Adamsons,K., Müller-Heubach,E. and Myers,R.E.: Production of fetal asphyxia in the rhesus monkey by administration of catecholamines to the mother. Amer. J. Obstet. Gynec. 109: 248, 1971.

45. Nahas,G.G.: Influence of acute hypoxia on sympathoectomized and adrenalectomized dog. Amer. J. Physiol. 177: 13, 1954.

46. Nelson,N.M.: On the etiology of hyaline membrane disease. Ped. Clin. N. Amer. 17: 943, 1970.

47. Nicolopoulos,D., Agathopoulos,A., Galanakos-Tharouniati, M. and Stergiopoulos,C.: Urinary excretion of catecholamines by full-term and premature infants. Pediatrics 44: 262, 1969.

48. Niemineva,K. and Pekkarinen,A.: The noradrenaline and adrenaline content of human fetal adrenal glands and aortic bodies. Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 30: 234, 1952.

49. Piland,J.H., Young,R.B., Holden,K.R. and Hurt,W.G.: Plasma pressor activity in infants delivered by caesarian section (Abstr.). Southern Med. J. 61: 1360, 1968.

50. Rall,T.W.: Role of 3'5-AMP (cyclic AMP) in actions of catecholamines. Pharmac. Rev. 24: 399, 1972.

51. Rapela,C.E. and Houssay,B.A.: Adrenalina y noradrenalina de la largre suprarenal de perro durante da asfixia. Rev. Soc. Argent. Biol. 28: 7, 1952.

52. Reynolds,S.R.M.: Regulation of the foetal circulation. Its relation to foetal distress. Clin. Obstet. Gynec. 3: 834, 1960.

53. Richardson,D.W., Kontos,H.A., Raper,A.J. and Patterson, J.L.:Modification by β-adrenergic blockade of the circulatory responses to acute hypoxia in man. J. Clin. Invest. 46: 77, 1967.

54. Saarikoski,S.: Fate of noradrenaline in the human feto-placental unit. Acta Physiol. Scand. 93: Suppl. 421, 1975.

55. Sakamoto,S., Kigawa,T., Mizumo,M., Minaguchi,H., Satoh,K., Jimbo,T., Nakai,T. and Kuwabara,Y.: Adaptation mechanism in the fetus, with special reference to fetal endocrinology. Acta Obstet. Gynec. Scand. Suppl. 63, 1977.

56. Sandler,M., Ruthven,C.R.J. and Contractor,S.F.: Transmission of noradrenaline across the human placenta. Nature, 197: 598, 1963.

57. Schiff,D., Stern,L. and Leduc,J.: Chemical thermogenesis in newborn infants, catecholamine excretion and non-esterified fatty acid response to cold exposure. Pediatrics 37: 577, 1966.

58. Schneider, K.: Noradrenalin im Plasma von Mutter und Kind bei streßarmer Geburt. Inauduraldissertation, München, Leitung Prof. Dr. K. Riegel, 1979.

59. Schöber,J.G.: Risikoneugeborene - Atmung, Kreislauf und ihre pharmakologische Beeinflussung. Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Berlin-Wien, 1975.

60. Siegenthaler,W.: Klinische Pathophysiologie, 2.Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

61. Smith,C.A., Nelson,N.M. (Eds.): The physiology of the newborn infant, 4.Ausgabe: pp 15, 117, 554, 555 and 616,1976.

62. Spector,S., Tarver,M. and Berkowitz,S.: Effects of drugs and physiological factors in the disposition of catecholamines in blood vessels. Pharmac. Rev. 24: 191, 1972.

63. Stave,U. (Ed.): Perinatal physiology, Plenum Med. Publ. Comp., New York and London 1978.

64. Stern,L., Leduc,J. and Lind,J.: Hypoxia as a stimulus to catecholamine excretion in the newborn infant. Acta Paediat. Scand. 53: 13, 1964.

65. Tunell,R., Copher,D. and Persson,B.: The pulmonary gas exchange and blood gas changes in connection to birth. In: J.B. Stetson and P.R. Swyer: Current concepts of neonatal intensive care, p. 89 (Warren H. Green, Inc. St. Louis, 1976).

66. Udenfriend,S. and Zaltzman-Nirenberg,P.: Norepinephrine and 3'4-dihydro-phenethylamine turnover in guinea pig brain in vivo. Science 142: 394, 1963.

67. Vogt,M.: Hormones in human plasma, edited by Harry N. Antoniades, Boston, Mass.; Little, Brown & Co.; p. 581, 1960.

68. Voorhess,M.L.: Urinary catecholamine excretion by healthy children. I.Daily excretion of dopamine, norepinephrine, epinephrine and 3-methoxy-4-hydroxy mandelic acid. Pediatrics 39: 252, 1967.

69. West,G.B., Sheperd,D.M., Hunter,R.B. and MacGregor,A.R.: The function of the organs of Zuckerkandl. Clin. Sci. 12: 317, 1953.

70. Wurtman,R.J.: Catecholamines. New Engl. J. Med. 273: 637, 1965.

71. Zuspan,F.P.: Urinary excretion of epinephrine and norepinephrine during pregnancy. J. Clin. Endocrinol. 30: 357, 1970.

VIII. Lebenslauf

Name	Friedrich Albert Kunzl
Staatszugehörigkeit	deutsch
Konfession	römisch-katholisch
Geburtstag	28. Juli 1952
Geburtsort	Landsberg am Lech
Eltern	Dr. Heinrich Kunzl, Therese Kunzl, geb. Groß
Beruf des Vaters	Verwaltungsangestellter
Ausbildung	1958-1959 Volksschule Pürgen 1959-1963 Volksschule Kaufering 1963-1972 Gymnasium Landsberg 1972 Abitur (neusprachlicher Zweig) 1972-1973 Bundeswehr 1973-1979 Studium der Humanmedizin an der Universität München Mai 1979 Bestehen der ärztlichen Prüfung Juni 1979 Erteilung der Approbation Oktober 1979 Anstellung als Assistent an der Inneren Abteilung des Krankenhauses St.Josef, Buchloe (Ostallgäu)